

# Évaluation comparative de 29 troussees commercialisées pour le diagnostic sérologique de l'infection par *Helicobacter pylori* : étude multicentrique du Groupe d'Étude Français des *Helicobacter* (GEFH) (\*)



J.L. FAUCHÈRE<sup>(1)</sup>, N. CHARLIER-BRET<sup>(2)</sup>, A. COURILLON-MALLET<sup>(1)</sup>,  
J.D. DE KORWIN<sup>(1)</sup>, J.RAYMOND<sup>(1)</sup>, C. BURUCOA<sup>(1)</sup>, B. BOUCHER<sup>(2)</sup>,  
T.D. LY<sup>(3)</sup>, F. ZERBIB<sup>(4)</sup>, F. MÉGRAUD<sup>(1)(5)</sup>, J.C. DELCHIER<sup>(1)</sup>

## I. - INTRODUCTION

La sérologie a été l'une des premières méthodes utilisées pour le diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori* (3, 10, 13, 21). En effet, cette infection entraîne une réponse immunitaire forte et durable comportant notamment une augmentation du taux des IgG sériques, qui reste élevé pendant toute la durée de l'infection et diminue ensuite lentement pour redevenir, en 6 à 12 mois, comparable à celui de sujets non infectés (4, 15). Les anticorps sériques qui apparaissent lors de l'infection sont spécifiques des antigènes d'espèce de *H pylori* (1, 3, 30), ce qui fait que des résultats satisfaisants de sérodiagnostic ont pu être obtenus même en utilisant des extraits bactériens bruts comme antigènes (31, 33). Toutefois, la possibilité de réaction croisée, notamment avec certains antigènes du genre *Campylobacter* (2, 30), a conduit à utiliser des antigènes ou mélanges d'antigènes purifiés pour la mise en évidence de la réponse anticorps à des fins diagnostiques. De nombreuses troussees correspondant à des préparations antigéniques de nature variée sont actuellement commercialisées. La plupart utilise une technique ELISA et détecte seulement les IgG ; certaines détectent aussi les IgA.

Le fait que la sérologie ne détecte pas seulement une infection active mais puisse rester positive plusieurs mois après l'éradication prouvée de l'infection, a entraîné l'abandon de cet examen comme outil de contrôle de l'efficacité du traitement d'éradication, ce qui est justifié. Ce discrédit a entraîné également l'abandon de la sérologie comme outil de diagnostic initial de l'infection, ce qui n'est pas justifié, car dans la pratique, la proportion de faux positifs est très faible (7, 23). Du fait de sa sensibilité,

(\*) Texte reproduit avec l'autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

(1) Groupe d'étude Français des *Helicobacter* CHU Henri Mondor (Créteil).

(2) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

(3) Laboratoire Biomnis (94208 Ivry sur Seine).

(4) Pôle d'hépatogastro-entérologie Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux.

(5) Centre National de référence des *Campylobacter* et *Helicobacter*, laboratoire de Bactériologie - C.H.U. Pellegrin 33076 Bordeaux.

la sérologie peut être positive et témoigner d'une infection bien réelle, alors que les tests directs, notamment la culture, peuvent être négatifs pour différentes raisons. Le manque de spécificité attribué à la sérologie reflète l'insuffisance des tests dits de référence auxquels on la compare. Le regain d'intérêt observé actuellement pour la sérologie est lié à l'amélioration des tests sérologiques disponibles, notamment en terme de spécificité, mais aussi au fait que dans les pays occidentaux, de plus en plus de patients reçoivent un traitement antisécrétoire entraînant une diminution de la sensibilité de tous les tests diagnostiques excepté de la sérologie (11). De plus, il existe des situations cliniques particulières : hémorragie digestive (26), atrophie gastrique (14), lymphome gastrique du MALT (18), carcinome gastrique (8) où la sérologie s'est révélée comme le test diagnostique le plus performant. En effet, la faible quantité de bactéries qui colonisent l'estomac dans ces circonstances cliniques entraîne une diminution de la sensibilité des méthodes directes de diagnostic. Enfin des études récentes ont montré que les tests sérologiques pourraient être prochainement capables de détecter des marqueurs bactériens associés à des risques d'évolution sévère d'une infection à *H. pylori* (22, 1, 32, 16, 6).

Pour toutes ces raisons, alors que la 2<sup>ème</sup> conférence de Maastricht (2000) avait écarté la sérologie de l'arsenal diagnostique recommandé pour un diagnostic initial de l'infection à *H. pylori* dans les cas où une endoscopie n'était pas réalisée (19), la 3<sup>ème</sup> conférence de Maastricht (2005) a revu cette position, et stipule que « certains tests sérologiques ayant une bonne sensibilité et spécificité peuvent aussi être utilisés pour faire le diagnostic initial d'une infection à *H. pylori* » (20). De plus, elle recommande la sérologie comme test diagnostique quand les autres techniques diagnostiques risquent d'être faussement négatives : en cas d'ulcère hémorragique, d'atrophie gastrique, de lymphome de MALT et en cas d'utilisation récente ou en cours d'inhibiteurs de la pompe à proton et d'antibiotiques.

Depuis plusieurs années, des tests sérologiques rapides ont été commercialisés. Ces tests peuvent être pratiqués sur du sang, des urines ou de la salive. Ils utilisent des techniques d'immuno-chromatographie ou d'agglutination passive. Leur intérêt pratique est indéniable (rapidité, facilité d'utilisation) mais, jusqu'à maintenant, leur mauvaise sensibilité les a fait réserver aux études épidémiologiques. La 3<sup>ème</sup> conférence de Maastricht ne recommande pas leur utilisation dans le cadre du diagnostic (20).

De très nombreux tests pour le diagnostic sérologique de l'infection à *H. pylori* sont aujourd'hui disponibles. Il était donc nécessaire que leurs performances soient évaluées de façon comparative. Dans ce travail, nous avons évalué les performances de 29 trousse commercialisées pour le diagnostic sérologique de l'infection à *H. pylori* (17 tests IgG ELISA et 12 tests rapides) en utilisant un panel de 93 sérums provenant de patients infectés ou non par *H. pylori* selon des critères histologiques et bactériologiques de référence.

## II. - MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le protocole de cet essai a été conçu et réalisé par le Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter* (GEFH). Il a été validé par l'« Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé » (Afssaps) avec l'accord des industriels commercialisant les dispositifs médicaux évalués. Il a été également validé par le comité consultatif de protection des personnes en recherche biomédicale d'Île de France IX. Le protocole détaillé est consultable sur le site de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr>).

### A) Patients et sérums

Cent douze patients ont été recrutés de façon prospective dans les services de gastro-entérologie de 5 centres hospitaliers français : CHU Henri Mondor de Créteil, CHU Pellegrin de Bordeaux, CHU Brabois de Nancy, CH intercommunal de Villeneuve Saint Georges et CH de l'Hôtel Dieu à Paris. Les critères d'inclusion et de non inclusion des patients dans l'essai étaient les suivants :

**Inclusion :** homme ou femme d'âge supérieur ou égal à 18 ans et inférieur à 80 ans ayant une indication pour une fibroscopie gastrique à visée diagnostique, anatomo-pathologique et bactériologique.

**Non inclusion :** grossesse ou allaitement, tentative antérieure d'éradication de *H. pylori*, prise d'antibiotiques dans les 4 semaines précédant la fibroscopie gastrique, prise d'antisécrotaires dans les deux semaines précédant la fibroscopie gastrique, immunodéprimés, antécédent de chirurgie gastrique.

Les patients inclus et ayant signé un consentement éclairé ont bénéficié d'une fibroscopie gastrique avec prélèvement de biopsies antrales et fundiques pour la réalisation d'un examen histologique, d'un test rapide à l'uréase et d'une culture. Un test respiratoire à l'urée marquée était également réalisé. Un prélèvement de sang total était effectué le jour de la fibroscopie. Le sang était immédiatement centrifugé et le sérum aliquoté et stocké à - 80°C jusqu'à la réalisation des tests sérologiques. Chaque sérum était étiqueté avec un numéro d'anonymat.

Les résultats des examens pratiqués ont permis de qualifier chacun des patients inclus comme infecté ou non infecté par *H. pylori*. Le diagnostic d'infection à *H. pylori* était basé sur les résultats de tests de référence dont la technique est précisée plus bas et selon les critères suivants :

- Un patient était considéré comme infecté si la culture de sa biopsie était positive à *H. pylori*. En cas de résultat négatif de la culture, un patient était considéré comme infecté si la recherche histologique de *H. pylori* et le test rapide à l'uréase ou le test respiratoire à l'urée marquée étaient positifs.
- Un patient était considéré comme non infecté si tous les tests diagnostiques pratiqués étaient négatifs et si l'examen histologique montrait une absence de gastrite active.

– L'infection était considérée comme douteuse dans tous les autres cas et en particulier si un seul test diagnostique autre que la culture était positif (histologie, test rapide à l'uréase, test respiratoire, présence d'une gastrite active).

### B) Tests diagnostiques de référence

– Recherche de *H. pylori* par culture dans des biopsies gastriques :

Cette méthode a été mise en œuvre en suivant le protocole décrit précédemment (5, 29). Les cultures étaient incubées pendant 12 jours à 37°C sous atmosphère micro-aérobie et examinées toutes les 48 H. Les colonies obtenues étaient identifiées comme *H. pylori* sur la base des marqueurs habituels d'identification (5).

– Recherche de *H. pylori* par examen histologique de biopsies gastriques :

Le diagnostic d'infection à *H. pylori* sur la base de l'examen histologique était établi selon les critères de Sydney (12). Les coupes de biopsies étaient colorées par la méthode de Romanovsky ou Giemsa modifié (9). L'infection à *H. pylori* était objectivée par la présence de bâtonnets de morphologie évocatrice au niveau de la surface luminale. La densité en bactéries était exprimée par un score de 0 à 3.

– Recherche de *H. pylori* par le test respiratoire :

Ce test a été pratiqué selon le protocole recommandé (29, 25). Brièvement, le patient ingérait successivement 1,4 g d'acide citrique en solution et 75 mg d'urée marquée au <sup>13</sup>C. Après 30 minutes, un échantillon de l'air expiré par le patient était recueilli et analysé par spectrométrie de masse afin d'établir le ratio <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C de l'échantillon. Ce ratio était comparé à celui obtenu dans les mêmes conditions sur un échantillon recueilli juste avant l'ingestion d'urée marquée. L'infection à *H. pylori* était considérée comme avérée si le ratio <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C augmentait de plus de 4 ‰ après l'ingestion d'urée.

– Recherche de *H. pylori* par le test à l'uréase :

Une fraction de la biopsie gastrique était placée dans un milieu contenant de l'urée et un indicateur de pH (Helikit® laboratoire Mayoly Spindler Chatou France). L'activité de l'uréase de *H. pylori* était objectivée par une alcalinisation du milieu mise en évidence par son virage au rouge en moins de 2 heures à 37°C.

– Évaluation histologique de *H. pylori* et de la gastrite :

Les coupes de biopsies étaient fixées au formol et colorées par l'Hématéine-Eosine-Safran. Les lésions étaient évaluées selon le système de Sydney (12). Les bâtonnets évocateurs de la bactérie dans le mucus gastrique étaient recherchés sur les biopsies fundiques et antrales et leur abondance quantifiée selon un score de 1 à 3. L'existence d'une gastrite était objectivée par la présence de polynucléaires neutrophiles (PNN) au niveau du chorion de la muqueuse et l'inflammation était définie par la présence d'une infiltration de cellules lympho-plasmocytaires. Les densités en PNN et en cellules lympho-plasmocytaires étaient évaluées par des scores de 0 à 3. Un score ≥ 1 pour ces 2 paramètres était interprété comme un signe d'infection active à *H. pylori*.

### C) Tests sérologiques évalués

Vingt neuf trousse commercialisées en France ont été évaluées (Tableau). Quinze d'entre elles utilisaient une technique ELISA classique recherchant des IgG, 2 utilisaient des techniques ELISA sur automates « fermés », 9 étaient des tests de diagnostic rapide (TDR) utilisant l'immuno-chromatographie, 2 étaient des TDR utilisant l'agglutination passive et un était un TDR utilisant une technique ELISA (Tableau). Ces tests ont été réalisés de manière centralisée dans le laboratoire de l'UECM-DIV de l'Afssaps en suivant les recommandations des fabricants telles qu'elles apparaissent dans les notices fournies aux utilisateurs.

## III. - RÉSULTATS

Au total, 113 malades ont été recrutés : 50 hommes et 63 femmes, âgés de 22 à 87 ans (âge moyen : 48,8 ans). Parmi ceux-ci, 10 présentaient à l'endoscopie, un ulcère gastroduodéal et les 103 autres une muqueuse normale ou simplement érythémateuse. En utilisant les critères décrits plus haut, 3 groupes de patients ont été constitués : 44 patients infectés (25 femmes et 19 hommes ; 42 cultures positives et 2 cultures négatives mais test à l'uréase et examen histologique positifs), 53 patients non infectés (29 femmes et 24 hommes) et 16 patients dont l'infection était douteuse qui n'ont pas été pris en compte dans l'analyse finale. Après l'étude technique, 4 sérums provenant de patients non infectés ont été trouvés positifs par 28 des 29 dispositifs testés. Une analyse des anticorps sériques par western blot réalisée sur chacun de ces 4 sérums a mis en évidence la présence d'anticorps anti *H. pylori* (données non montrées). Une enquête rétrospective a montré que chez ces patients, les anticorps sériques anti-*H. pylori* provenaient d'une immunisation ancienne. Ces patients auraient donc pu être considérés comme non infectés au jour de l'inclusion. Ils ont néanmoins été exclus de l'analyse finale.

Au total, l'analyse des performances des 29 tests a porté sur les sérums de 93 patients (44 infectés et 49 non infectés). La prévalence de l'infection était donc de 47,3 % dans la population étudiée. Les 44 patients infectés étaient âgés de 22 à 87 ans (moyenne 48,8 ans). Les 49 patients non infectés étaient âgés de 23 à 65 ans (moyenne 47 ans).

Les performances diagnostiques des 29 tests sérologiques sont résumées dans le tableau. Pour les 17 tests ELISA, les valeurs de l'index de performance (proportion de sérums correctement classés par le test) varient entre 73,9 (R10) et 97,8 % (R8). Les sensibilités varient de 86,7 (R1) à 100 % (R3, R9, R13 et R17). Les spécificités varient de 57,4 % (R13) à 97,9 % (R1, R8). Les valeurs prédictives négatives (VPN) varient de 93,2 (R2) à 100 % (R3, R9, R11, R13 et R17). Les valeurs prédictives positives (VPP) varient de 75 (R13) à 100 % (R1).

Pour les 12 TDR, les performances sont moins bonnes et plus hétérogènes. Les index de performances varient

de 73,9 (R25) à 87,9 (R18). Les sensibilités varient de 46,7 (R28 lot 2, R29 lot 2) à 97,8 % (R24). Les spécificités varient de 70,2 (R24) à 100 % (R28 lot 2 et R29 lot 2). Les VPN varient de 67,1 (R28 lot 2, R29 lot 2) à 97,5 % (R20). Les VPP varient de 75,9 (R24) à 100 % (R28 lot2, R29 lot 2).

#### IV. - DISCUSSION

L'évaluation d'un test de diagnostic doit permettre de connaître sa capacité à prédire l'existence d'une maladie chez un patient. Pour cela on utilise un groupe d'individus dont on sait s'ils ont ou non la maladie et on détermine les paramètres quantitatifs de performances du test (24). La sensibilité qui mesure la proportion de malades (infectés) ayant un test positif et la spécificité qui mesure la proportion de sujets sains (non infectés) ayant un test négatif sont les deux paramètres les plus souvent déterminés. Ces deux paramètres qui s'influencent mutuellement doivent être pris en compte ensemble pour l'évaluation des performances d'un test. Un test de bonne qualité doit réaliser un bon compromis entre une sensibilité élevée et une bonne spécificité. Ces paramètres sont distincts de la valeur prédictive positive qui est la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif et la valeur prédictive négative qui est la probabilité que la maladie ne soit pas présente lorsque le test est négatif. Ces deux derniers paramètres permettent au médecin d'évaluer la fiabilité clinique de la réponse fournie par un test en fonction de la prévalence de la maladie dans la population. Ainsi, pour une même sensibilité et spécificité, la valeur prédictive négative d'un test donné va être d'autant élevée que la maladie est rare et la valeur prédictive positive du même test va être d'autant plus élevée que la maladie est fréquente. Enfin l'index de performance d'un test permet de savoir avec quelle fréquence le test est capable de classer correctement un patient comme porteur ou non de la maladie. C'est un index d'évaluation globale très utile pour comparer les tests entre eux.

La qualité de l'évaluation d'un test est très dépendante de la méthodologie utilisée (17). Le groupe de patients utilisé comme référence doit évidemment être constitué avec soin. Les critères qui permettent de classer un patient comme malade ou non malade doivent se rapprocher le plus possible de la définition de la maladie. Dans ce travail, l'infection à *H. pylori* a été définie comme la présence de bactéries cultivables dans un échantillon de muqueuse gastrique. En l'absence de culture positive, la positivité de deux tests parmi les tests suivants : histologie, test rapide à l'uréase, test respiratoire à l'urée marquée au C13, était requise pour affirmer l'infection. Le nombre de patients infectés (44) et non infectés (49) étaient voisins ce qui a permis de faire une évaluation satisfaisante compte tenu de la prévalence de l'infection dans la population de patients justiciables d'une fibroscopie gastrique à la recherche de *H. pylori*. Nous avons éliminé de l'étude les 16 patients chez qui l'infection était douteuse. En effet, cette catégorie ne rend pas compte des performances diagnostiques des tests évalués mais reflète plutôt l'incer-

titude liée aux méthodes de référence. Les 4 patients non infectés dont les sérums contenaient des anticorps anti-*H. pylori* révélés par immunoblotting (28) ont également été exclus de l'étude puisque on se proposait d'évaluer la capacité des tests à prédire une infection active et non leur capacité à prédire la présence d'anticorps dans le sérum.

Le protocole utilisé prévoyait la participation effective des fabricants qui pouvaient contester les conclusions de l'étude ou apporter des arguments explicatifs ou des mesures correctives visant à améliorer les performances de leur matériel. Dans ce dernier cas, la trousse était retestée dans les mêmes conditions et les résultats présentés étaient ceux correspondant au matériel amélioré, sous réserve que l'ensemble des dispositifs distribués bénéficie de l'amélioration. Cette procédure a été appliquée pour les dispositifs R7, R8, R17 et R18. Les améliorations apportées étaient, soit des modifications de réactifs, soit des modifications du seuil de positivité du test.

Chaque dispositif a été utilisé dans les strictes conditions recommandées par le fabricant et mentionnées sur la notice d'emploi et de description du matériel accompagnant la trousse. En particulier, les seuils de positivité des tests étaient ceux recommandés sur les notices même si dans la plupart des cas, les méthodes pour déterminer ces seuils n'étaient pas précisées. Pour beaucoup de tests évalués, il aurait sans doute été intéressant d'établir ces seuils par la construction de courbes ROC (27).

Les notices des fabricants étaient de qualité très inégale et, très souvent, les performances qui y étaient annoncées étaient supérieures à celles que nous avons mises en évidence dans cette étude. Les différences portaient le plus souvent sur la sensibilité et la spécificité des tests. Ces paramètres étaient dans la plupart des notices issus de la littérature ou calculés à partir d'un nombre d'échantillons variant selon les cas entre 17 et 382. Le plus souvent, le test de référence choisi était contestable. Souvent il s'agissait du résultat fourni par la seule recherche de *H. pylori* sur les coupes destinées à l'examen histologique ou des résultats fournis par un autre test sérologique déjà existant sur le marché. À la suite de cette étude, les échanges entre l'Afssaps et les fabricants ont permis de mettre la plupart des notices en conformité avec la réglementation européenne.

Parmi les 17 tests ELISA, le meilleur compromis de performances a été obtenu avec R8 après une 2<sup>ème</sup> détermination pratiquée sur un matériel amélioré. Cette trousse a fourni un index de performance de 97,8 %, une sensibilité de 97,8 % et une spécificité de 97,9 %. Sa VPP était de 97,8 et sa VPN de 97,9. On n'a observé aucun résultat douteux, un seul faux positif et un seul faux négatif.

Des valeurs de sensibilité et spécificité supérieures à 90 % ont été observées pour R5, R6, R8, R16. La meilleure VPP (100 %) était observée pour R1. Des VPN de 100 % étaient observées pour R3, R9, R11, R13 et R17 mais souvent au prix d'un nombre important de réponses douteuses ou faussement positives.

Tableau I - Performances diagnostiques de 29 trouses dédiées au sérodiagnostic de l'infection par *H. pylori*.

Codes et noms commerciaux	Index performance (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	Nb. faux négatifs	Nb. faux positifs	Nb résultats douteux	
<b>Tests ELISA (n = 17)</b>									
R1	Helicobacter pylori IgG Elisa (IBL Allemagne)	92,4	86,7	97,9	100,0	93,9	3,0	0,0	4
R2	NovaLisa Helicobacter pylori IgG (Novatec Allemagne)	89,1	91,1	87,2	87,2	93,2	3,0	6,0	1
R3	Ridascreen (R.Biopharm Allemagne)	83,7	100,0	68,1	91,8	100,0	0,0	4,0	11
R4	Premier HP (Meridian Bioscience Europe Italie)	91,3	97,8	85,1	86,3	97,6	1,0	7,0	0
R5	BioElisa (Biokit Espagne)	94,6	97,8	91,5	91,7	97,7	1,0	4,0	0
R6	Pyloriset EIA IgG (Orion Finlande)	94,6	97,8	91,5	91,7	97,7	1,0	4,0	0
R7	Helicobacter pylori IgG (Virion Serion Allemagne)	92,4	95,6	89,4	93,5	97,7	1,0	3,0	3
R8	Enzygnost (Siemens Allemagne)	97,8	97,8	97,9	97,8	97,9	1,0	1,0	0
R9	Captia (Trinity Biotech)	88,0	100,0	76,6	84,9	100,0	0,0	8,0	3
R10	GAP (Biomerica USA)	73,9	88,9	59,6	86,9	93,3	2,0	6,0	16
R11	Helicobacter pylori IgG ELISA (MP BIO Allemagne)	87,0	93,3	80,9	97,7	100,0	0,0	1,0	11
R12	Platelia (BioRad)	90,2	95,6	85,1	89,6	97,6	1,0	5,0	3
R13	Helicobacter pylori Elisa Test system (ZeusScientific Allemagne)	78,3	100,0	57,4	75,0	100,0	0,0	15,0	5
R14	Immulate 2000 (Siemens Allemagne)	92,4	95,6	89,4	95,6	95,5	2,0	2,0	3
R15	Vidas (BioMérieux)	91,3	96,6	87,2	89,6	95,3	2,0	5,0	1
R16	Helicobacter pylori IgG (Biohit Finlande)	94,6	93,3	95,7	95,5	93,8	3,0	2,0	0
R17 «new»	Helicobacter pylori IgG Elisa ref 1503Z (Dg Automation Cortez USA)	89	100	78,7	89,8	100	0	5	0
<b>Tests rapides de diagnostic (n = 12)</b>									
R18	Assure (MP Bio Asie)	87,9	91,1	84,8	85,4	90,7	4	7	9
R19	H.pylori rapid test device (Coffret) ref IHP402 (ACON)	80,4	71,1	89,4	94,1	85,7	7	2	9
R20	One step Hp Test device ref IHP 302 (ACON)	88	93,3	83	85,7	97,5	1	7	3
R21	Immunocard (Meridian Bioscience)	82,6	66,6	97,9	96,8	75,4	15	1	0
R22	H.pylori Rapid Test Strip ref IHP 401 (ACON)	88,9	77,8	93,6	94,6	84,6	8	2	3
R23	Aurodex (Dexall Biomedical)	86,8	81,8	91,5	90	84,3	8	4	0
R24	Immunocomb II card (Orgenics Israel)	83,2	97,8	70,2	75,9	97,1	1	14	0
R25	Pyloritop Ab (All Diag)	73,9	55,6	91,5	92,6	66,3	20	2	2
R26	Clear view (Unipath Ltd -Inverness)	85,9	86,7	85,1	84,8	93	3	7	3
R27 «new»	One step H Pylori rapicard - Serum insta test Ref 118561-L (Diagnostic Automation Cortez)	80,2	65,9	93,6	90,6	74,6	15	3	0
R28	Pylori Test (Oxoid) Lot 1 lecture à 3 mn	91,3	84,4	97,9	97,4	86,8	7	1	0
	Pylori Test (Oxoid) Lot 2 lecture à 3 mn	73,9	46,7	100	100	67,1	23	0	1
R29	Pyloriset Dry (Orion) Lot 1 lecture à 3 mn	82,6	66,7	97,9	96,8	75,4	15	1	0
	Pyloriset Dry (Orion) Lot 2 lecture à 3 mn	73,9	46,7	100	100	67,1	23	0	1

Les performances des TDR étaient beaucoup moins bonnes et beaucoup plus hétérogènes avec aucune valeur d'index de performance supérieure à 87,9 % (R18), des valeurs de sensibilité ou de spécificité toutes inférieures à 90 % et des fréquences de faux négatifs et de faux positifs élevées. Aucun de ces tests rapides ne paraît réaliser un bon compromis de performances pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*.

Ce travail a permis de mieux situer les niveaux de performances des tests pour le diagnostic sérologiques de l'infection par *H. pylori*. Il donne aux utilisateurs des indications qui leur permettront de mieux choisir les matériels disponibles sur le marché français.

## Remerciements :

Nous remercions Julia Frances pour son efficace gestion logistique dans ce travail.

Nous remercions les évaluateurs scientifiques de l'Afssaps (M. Duran-Cordobes, M. Fromage, F. Poisson) qui ont aidé à la réalisation de ce travail.

Nous remercions C.J. Soussy pour son expertise.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Atanassov H, Pezennec L, d'Alayer J, Grollier G, Picard B and Fauchère JL. Novel antigen of *Helicobacter pylori* correspond to ulcer related antibody pattern of sera from infected patient. *J Clin. Microbiol* 2002 (2) : 547-552.
- (2) Bazillou M, Fendri C, Castel O, Ingrand P, Fauchère JL. Serum antibody response to the superficial and released components of *Helicobacter pylori*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994 (1) : 310-317.
- (3) Aucher P, Petit ML, Mannant, PR, Pezennec L, Babin P, Fauchère JL. Use of immunoblot assay to define serum antibody patterns associated with *Helicobacter pylori* infection and with *H. pylori*-related ulcers. *J Clin Microbiol* 1998 (4) : 931-936.
- (4) Bergey B, Marchildon P, Peacock J, Mégraud, F. What is the role of serology in assessing *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 (18) : 635-639.
- (5) Burucoa C. *Helicobacter pylori* in Bactériologie médicale : techniques usuelles Denis F. Ploy M.C., Martin C., Bingen E., Quentin R. (eds) Masson Paris 2007 : p 394.
- (6) Chmiela M, Wisniewska M, Bak-Romaniszyn L, Rechci ski T, Planeta-Malecka I, Biela ski W, Konturek SJ, Płonka M, Klink M, Rudnicka W. Serological differentiation of *Helicobacter pylori* CagA(+) and CagA(-) infections. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2003. (2): 131-136.
- (7) Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995 (109) : 136-141.
- (8) Ekström AM, Held M, Hansson L, Engstrand L, Nyren O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001 (121) : 784-91.
- (9) Faraker CA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastric brush and biopsy specimens stained by Romanowsky and immunocytochemical methods: comparison with the CLOtest. *Cytopathology*. 1996 (2) : 108-119.
- (10) Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJW. The *Helicobacter pylori* Serology Study Group. Multi laboratory comparison of eight commercially available *Helicobacter pylori* serology kits. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 (14) : 428-433.
- (11) Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, Miglioli M, Vaira D. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004 (99) : 823-239.
- (12) Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996 (10) : 1161-1181.
- (13) Hoek FJ, Noach LA, Rauws EA, Tytgat GN. Evaluation of the performance of commercial test kits for detection of *Helicobacter pylori* antibodies in serum. *J Clin Microbiol*. 1992 (6) : 1525-1528.
- (14) Kokkola A, Rzautehin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Farkkila M, Haapiainen R, Kosunen TU. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis : comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000 (35) : 138-41.
- (15) Kosunen TU, Seppälä K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992 : 893-895.
- (16) Krah A, Miehke S, Pleissner KP, Zimny-Arndt U, Kirsch C, Lehn N, Meyer TF, Jungblut PR, Aebischer T. Identification of candidate antigens for serologic detection of *Helicobacter pylori*-infected patients with gastric carcinoma. *Int J Cancer*: 2004 (3) : 456-63.
- (17) Laheij RJ, Straatman H, Jansen JB, Verbeek AL. Evaluation of commercially available *Helicobacter pylori* serology kits: a review. *J Clin Microbiol*. 1998 (10) : 2803-2809.
- (18) Lehours P, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Cantet F, Mégraud F. Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs (GELD) for the Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD). Which test to use to detect *H. pylori* infection in patients with low grade gastric MALT lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003 (98) : 291-295.
- (19) Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin P, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, & the European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 (16) : 167-180.
- (20) Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Kuipers E, Bazzoli F, EL-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, European *Helicobacter* Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht-3 2005 Consensus Report. *Gut* 2007 (56) : 772-781.

- (21) Marshall BJ, McGeachie DB, Francis GJ, Utley PJ. Pyloric campylobacter serology. *Lancet* 1984 (2) : 281.
- (22) Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology Reviews* 2007 (20) : 280-322.
- (23) Monteiro L, de Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P, Roux D, Shouler L, Goldfain D, Lamouliatte H, Mégraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *American Journal of Gastroenterology* 2001 (96) : 353-358.
- (24) Nendaz MR, Perrier A. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative d'un test diagnostique. *Rev Mal Resp* 2004 (21) : 390-393.
- (25) Ohara S, Kato M, Asaka M, Toyota T. Studies of <sup>13</sup>C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection in Japan. *J Gastroenterol*. 1998 (1) : 6-13.
- (26) Peitz U, Leodolter A, Wex T, Schultze D, Wolle K, Welte T, Gunther T, Schmidt U, Malfertheiner P. Diagnostics of Helicobacter pylori infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol* 2004 (42) : 141-146.
- (27) Perneger T, Perrier A. Analyse d'un test diagnostique : courbe ROC ou « receiver operating characteristic ». *Rev Mal Respir*. 2004 (4 Pt 1) : 797-801.
- (28) Raymond J, Sauvestre C, Kalach N, Bergeret M, Dupont C. Immunoblotting and serology for diagnosis of Helicobacter pylori infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 (2) : 118-121.
- (29) Référentiel en microbiologie médicale REMIC, 3<sup>ème</sup> ed. Société Française de Microbiologie Vivactis Plus (ed.) Paris 2007 Chap.32 p137.
- (30) Stacey AR, Hawtin PR, Newell DG. Antigenicity of fractions of Helicobacter pylori prepared by fast protein liquid chromatography and urease captured by monoclonal antibodies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990 (9) : 732-737.
- (31) Sunnerstam B, Kjerstadius T, Jansson L, Giesecke J, Bergström M, Ejderhamn J. Detection of Helicobacter pylori antibodies in a pediatric population: comparison of three commercially available serological tests and one in-house enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*. 1999 (10) : 3328-3331.
- (32) Waterboer MA, Kist M, Pawlita M; Helicobacter pylori multiplex serology. *Helicobacter*. 2009 (6) : 525-535.
- (33) Widmer M, de Korwin JD, Aucher P, Thiberge JM, Suerbaum S, Labigne A, Fauchère JL. Performance of native and recombinant antigens for diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999 (11) : 823-826.